ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1982 THESE : 33

L'HISTIOCYTOSE PULMONAIRE SPONTANEE ET EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL DE LABORATOIRE

THESE

Pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en 1982
Devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Pierre, Michel BONTOUR

né le 26 juin 1957 à MONTMORENCY (Val d'Oise)

MEMBRES DU JURY

Président : ..... Monsieur FABRE
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseurs : ..... Monsieur CABANIE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Monsieur VAN HAVERBEKE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543908_0009

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1982 *THESE : 33*

L'HISTIOCYTOSE PULMONAIRE SPONTANEE ET EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL DE LABORATOIRE

THESE

Pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en 1982
Devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Pierre, Michel BONTOUR

né le 26 juin 1957 à MONTMORENCY (Val d'Oise)

MEMBRES DU JURY

Président : ..... Monsieur FABRE
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseurs : ..... Monsieur CABANIE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Monsieur VAN HAVERBEKE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : ..... M.LAUTIE
Directeur honoraire : ..... M. FLORIO
Professeurs honoraires : ..... M. BRIZARD
..... M. SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT
CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Professeur sans chaire ..... Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... M. RICO
Professeur sans chaire ..... M. BRAUN
Maître Assistant ..... M. BENARD

Physique Biologique et Médicale
Chimie Biologique et Médicale
Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... M. PAVAUX
Maître Assistant ..... M. LIGNEREUX
Maître Assistant ..... M. SAUTET

Organogénèse - Tératologie
Anatomie Générale - Anatomie Appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... M. FARGEAS
Maître Assistant Agrégé ..... M. TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie - Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire ..... M. CABANIE
Maître Assistant Agrégé ..... M. MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique - Clinique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire ..... M. LABIE
Maître de Conférences ..... M. EECKHOUTTE
Maître Assistant Agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène - Inspection - Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale - Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... M. DORCHIES
Maître de Conférences ..... M. FRANC
Maître Assistant ..... M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Ecologie - Parasitologie externe -
Dermatologie - Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire ..... M. LESCURE
Maître de Conférences ..... M. GUELFI
Maître Assistant ..... M. REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences ..... M. BEZILLE
Maître Assistant ..... M. JOUGLAR
Maître-Assistant ..... M. FAYOLLE

Sémiologie et Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... M. CAZIEUX
Maître de Conférences ..... M. GENEVOIS
Maître-Assistant ..... M. AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale - Radiologie - Technique Chirurgicale - Anesthésiologie
Pathologie Chirurgicale - Clinique - Traumatologie - Podologie orthopédique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... M. FERNEY
Professeur sans chaire ..... M. ROYAL

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle - Sémiologie et Propédeutique - Pathologie de la Reproduction - Obstétrique et pathologie du nouveau-né - Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... M. CHANTAL
Maître Assistant ..... M. PICAVET

Epidémiologie - Maladies contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. LAUTIE
Maître Assistant ..... M. PELLERIN
Maître Assistant ..... M. MILON

Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... M. DARRE
Maître Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale - Extérieur - Zootechnie et Economie générales - Ethologie appliquée, Sciences, Techniques, Economie de l'Elevage et des Productionsanimales
Insémination artificielle - Organisation de l'Elevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... M. FALIU
Professeur sans chaire ..... M. GRIESS
Maître Assistant ..... M. ENJALBERT

Botanique appliquée et Bromatologie - Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs : ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, et MAZENC.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FABRE
de l'Université Paul Sabatier

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.

Hommage - respectueux.

-:-:-

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur CABANIE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a bien voulu nous proposer un sujet de thèse et nous a guidé dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de nos respectueux hommages.

-:-:-:-

Monsieur le Professeur VAN HAVERBEKE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Que nous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur BERTHE
Docteur vétérinaire - Laboratoire CLIN-MIDY

A qui nous devons une partie des documents bibliographiques.

Avec tous nos remerciements.

-:-:-

PLAN

. Introduction.

. Première partie : HISTOLOGIE DES ALVEOLES ET BRONCHIOLES.

I. Rappel sur la structure du poumon.

II. L'alvéole pulmonaire.

1° - L'endothélium capillaire.

2° - Le tissu interstitiel.

3° - L'épithélium alvéolaire.

a. Le pneumocyte squameux ou de type I.
b. Le pneumocyte granuleux ou de type II.
c. Le pneumocyte en brosse ou de type III.

4° - Le surfactant.

5° - Les macrophages ou histiocytes alvéolaires.

III. Les bronchioles.

1° - Cellules ciliées.

2° - Cellules non ciliées.

a. Cellule séreuse.
b. Cellule de Clara.
c. Cellule caliciforme.
d. Cellule intermédiaire.

. Deuxième partie : ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'HISTIOCYTOSE.

I. Morphologie.

1° - Aspect macroscopique.

2° - Microscopie photonique.

a. Colorants usuels.
b. Colorants des lipides.

3° - Microscopie électronique.

a. Cellules spumeuses.
b. Substance intra-alvéolaire.
c. Pneumocytes de type I.
d. Pneumocytes de type II.
e. Autres cellules.

4° - Conclusion sur les données morphologiques.

II. Etiologie.

1° - Apparition "spontanée".

2° - Origine expérimentale.

a. Modification du régime alimentaire.
b. Inhalation de particules.
c. Administrations de médicaments.

. Troisième partie : ETIOPATHOGENIE DE L'HISTIOCYTOSE DUE A DES MEDICAMENTS.

I. Données pharmacologiques.

1° - Les produits en cause.

a. Activité biologique.
b. Induction de cellules spumeuses et d'inclusions phospholipidiques.
c. Pharmacocinétique.
d. Structure chimique.

2° - Influence du protocole de traitement.

a. Dose.
b. Voie d'administration.
c. Durée d'administration.
d. Effet d'une interruption de traitement.

II. Données biochimiques.

1° - Dosage des lipides.

a. Dosage des lipides pulmonaires.
b. Dosage des lipides sériques.

2° - Dosage des acides nucléiques et des polyamines pulmonaires.

3° - Activité des enzymes lysosomales.

4° - Augmentation de la chimioluminescence.

III. Hypothèses pathogéniques.

1° - Origine des cellules spumeuses.

a. Origine extrapulmonaire.
b. Origine pulmonaire.

2° - Accumulation des lipides dans les cellules spumeuses.

a. Destruction du tissu pulmonaire.
b. Perturbation du métabolisme lipidique.
c. Interaction entre médicaments et phospholipides.

. Conclusion.

. Bibliographie.

-:-:-:-

INTRODUCTION

L'histiocytose pulmonaire est une affection observée chez les rongeurs et le chien, caractérisée par une accumulation de cellules dans les alvéoles et par des modifications des cellules épithéliales alvéolaires et bronchiolaires. Les cellules qui s'accumulent dans les alvéoles sont des macrophages ou histiocytes et sont appelées cellules spumeuses (foam cells en anglais) à cause de l'aspect de leur cytoplasme qui contient de nombreuses vacuoles.

L'histiocytose est aussi qualifiée par certains auteurs de "endogenous lipid pneumonia" [5] ou "drug-induced phospholipidosis" [26]. Elle est aussi nommée protéinose ou lipoprotéinose alvéolaire par WITSCHI [40], bien que VIJEYARATNAM et CORRIN [38] distinguent l'histiocytose de la protéinose.

L'histiocytose est d'apparition soit spontanée, soit expérimentale, en particulier à la suite de l'administration de divers médicaments.

Le rat est la principale espèce affectée, l'affection est connue également chez le cobaye, la souris, le lapin [29] et la gerbille [3], le chien peut aussi être atteint [13].

L'appellation "histiocytose" existe aussi en pathologie humaine où elle désigne trois affections :

1/ l'histiocytose X qui correspond elle même à trois maladies voisines : la maladie de Letterer-Siwe, la maladie de Hand-Schüller et le granulome éosinophile. Les organes atteints sont l'os le plus souvent, la rate, le foie, le poumon, la peau, les ganglions, la thyroïde. La lésion est une prolifération d'histiocytes dont certains, mais pas tous,

ont un cytoplasme d'aspect spumeux ;

2/ l'histiocytose maligne qui se traduit par une prolifération d'histiocytes non spumeux dans la moëlle osseuse, les ganglions, la rate, le foie, la peau ;

3/ l'histiocytose mucineuse qui est une infiltration d'histiocytes, dont le cytoplasme paraît spumeux à cause de la présence de mucus; elle s'observe dans la muqueuse du colon [4].

L'étiologie de ces trois affections, bien que mal connue, ne paraît pas devoir reconnaître une origine médicamenteuse.

Dans une première partie nous rappellerons l'histologie du poumon, en insistant sur les cellules alvéolaires et bronchiolaires. Puis nous exposerons, dans une deuxième partie, les modifications anatomopathologiques de l'histiocytose et leur étiologie. Enfin, dans une troisième partie, nous étudierons les produits pharmaceutiques pouvant provoquer l'histiocytose, les modifications biochimiques qu'ils entraînent et les hypothèses qui ont été proposées pour expliquer leur mode d'action.

-:-:-:-:-

Première partie

HISTOLOGIE DES ALVEOLES ET BRONCHIOLES

-:-:-

I. RAPPEL SUR LA STRUCTURE DU POUMON

La trachée conduit l'air inspiré et expiré entre le larynx et les bronches. Les grandes bronches sont une continuation de la bifurcation de la trachée et continuent à se diviser et à décroître en diamètre jusqu'au niveau des bronchioles. Les bronchioles se poursuivent par les bronchioles terminales et plus loin par les bronchioles respiratoires qui conduisent aux nombreux canaux alvéolaires. Les canaux alvéolaires mènent aux multiples sacs alvéolaires, chacun comportant de petits compartiments, les alvéoles, qui sont les plus petites unités du système respiratoire.

L'irrigation sanguine des poumons est réalisée par deux systèmes séparés : pulmonaire et bronchique. Pour le premier, l'artère pulmonaire conduit le sang veineux directement du ventricule droit au parenchyme pulmonaire, permettant les échanges gazeux dans les capillaires alvéolaires. Le sang oxygéné retourne à l'oreillette gauche par la veine pulmonaire. Les artères pulmonaires se divisent d'une manière semblable à l'arbre bronchique et sont généralement parallèles aux bronches et aux bronchioles.
Pour le système bronchique, les artères bronchiques sont issues de l'aorte et amènent le sang oxygéné aux voies aériennes et aux tissus interstitiels du poumon. Les vaisseaux nourriciers des artères

pulmonaires sont issus des artères bronchiques, les divisions de l'artère bronchique sont finement appliquées aux parois des bronches et bronchioles qu'elles accompagnent et nourrissent. La plus grande partie du drainage veineux du poumon se fait par les veines pulmonaires, et seule une petite partie du sang retourne au cœur par les veines bronchiques.

Le drainage lymphatique du poumon est réalisé par un réseau subpleural, en plus des vaisseaux lymphatiques périvasculaires et péribronchiques. Le flot de lymphe venant de toutes les sources du poumon est drainé par les nœuds lymphatiques du hile.

II. L'ALVEOLE PULMONAIRE

La paroi alvéolaire est constituée d'un tissu interstitiel peu développé, elle comprend des capillaires et est recouverte sur ses deux faces par un épithélium. Elle est bordée par le surfactant qui contient des macrophages.

1°- L'endothélium capillaire.

Il est constitué de cellules aplaties, dont le cytoplasme est disposé en une fine couche autour du noyau et en minces bandes de 0,1 à 0,2 μ environ d'épaisseur, qui bordent la plus grande partie de la surface capillaire, surtout du côté de l'alvéole. Le cytoplasme de ces cellules contient peu d'organites : des mitochondries, des complexes de Golgi et des éléments du réticulum endoplasmique se trouvent près du noyau et des jonctions intercellulaires. Les extensions cytoplasmiques comportent essentiellement de petites vésicules de pinocytose.

2°- Le tissu interstitiel.

Il est très réduit, presque la moitié de la surface de contact entre l'endothélium capillaire et l'épithélium alvéolaire est constitué uniquement par les membranes basales fusionnées de ces deux couches cellulaires. Il contient des fibres élastiques et de collagène et des cellules, surtout des fibroblastes avec leurs processus. Dans les poumons immatures, ces cellules comportent de nombreuses gouttelettes lipidiques et de glycogène. D'autres cellules, comme les leucocytes, se rencontrent seulement dans des cas pathologiques.

3°- L'épithélium alvéolaire.

Il est formé de trois types de cellules qui diffèrent par leur structure et leur fonction.

a. Le pneumocyte squameux ou de type I.

Cette cellule recouvre la plus grande partie de la surface de l'alvéole. Elle est caractérisée par de fins processus cytoplasmiques et un noyau entouré d'une mince couche de cytoplasme. Celle-ci contient la majorité des organites : quelques petites mitochondries, un appareil de Golgi et des citernes de reticulum endoplasmique. La plus grande partie du cytoplasme est constituée de minces bandes qui s'étendent jusqu'à une distance de 50 μ ou plus du noyau. Ces expansions squameuses n'ont que très peu d'organites, excepté les vésicules de pinocytose qui sont nombreuses.

b. Le pneumocyte granuleux ou de type II.

Les pneumocytes granuleux sont les cellules les plus nombreuses de l'épithélium alvéolaire, mais occupent moins de surface que les pneumocytes squameux. C'est une cellule cubique, située de préférence dans les coins de l'alvéole, et caractérisée par : la présence de granules os-

miophiles ou corps lamellaires, et de microvillosités à la surface, la richesse en organites et l'absence d'expansions latérales.

Les organites comprennent des mitochondries allongées, un réticulum endoplasmique bien développé avec de nombreux ribosomes, un appareil de Golgi et des corps multivésiculaires. Sa richesse en organites en fait l'élément essentiel du métabolisme pulmonaire, ce qui se traduit par une abondance en enzymes oxydatives : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate diaphorase, lactate déshydrogénase, malate deshydrogénase, glucose-6-phosphate déshydrogénase et cytochrome oxydase.

Les éléments les plus caractéristiques des pneumocytes granuleux sont des granules entourés d'une membrane et contenant une substance très osmiophile, disposée en lamelles. Cette substance est constituée de phospholipides ; elle se présente le plus souvent sous forme de lamelles d'épaisseur variable et disposées de façon irrégulière. Les lamelles sont constituées de bandes osmiophiles régulièrement espacées de 45 Å, disposition propre aux micelles de phospholipides fixées en milieux aqueux. La disposition irrégulière des lamelles correspond à un artéfact de préparation ainsi que la vacuité des granules que l'on rencontre souvent en microscopie électronique sur les poumons mal fixés. Sur les préparations fixées de façon optimale, ces organites, qui sont souvent appelés cytosomes, présentent une structure très régulière. Ils sont en général oviformes, à leur extrémité se trouve une substance dense, non lamellaire, où l'on observe parfois quelques vésicules. Cet aspect régulier et cette structure portent à croire que ces cytosomes ne sont pas les produits de dégradation du surfactant phagocyté, mais plutôt ses précurseurs. Le pneumocyte de type II aurait donc la fonction de sécréter le surfactant.

Le pneumocyte granuleux a d'autres fonctions, il est le précurseur du pneumocyte squameux. Lors d'une lésion de l'épithélium alvéolaire, les pneumocytes granuleux peuvent se multiplier pour rétablir la continuité de l'épithélium. Certains peuvent se transformer en pneumocytes squameux qui s'avèrent plus fragiles et incapables de se multiplier. Le pneumocyte granuleux peut aussi se transformer en pneumocyte squameux lors de la différenciation normale dans le poumon du fœtus de rat.

c. Le pneumocyte en brosse ou de type III.

Cette cellule, rare, a l'aspect d'une pyramide tronquée dont la base reposerait sur la membrane basale et le sommet s'étendrait au-dessus de la surface de l'épithélium. Les faces latérales sont bordées par des pneumocytes de type I ou de type II.

Cette cellule est caractérisée par la présence de microvillosités grandes et régulières qui couvrent tout le sommet. Ces microvillosités ont un diamètre de 0,2 μ environ, c'est-à-dire le double de celui des pneumocytes granuleux ; elles sont cylindriques, alors que les microvillosités ordinaires ont une extrémité hémisphérique. Elles contiennent des amas denses de fins filaments qui s'étendent profondément dans le cytoplasme, parfois jusqu'à la membrane basale. Entre ces filaments se trouvent de très petites vésicules entourées de membranes.

La cellule contient aussi de nombreuses mitochondries allongées, un appareil de Golgi bien développé, de rares citernes de reticulum endoplasmique et quelquefois des granules de glycogène.
Sa fonction pourrait être celle d'un récepteur nerveux.

4° - Le surfactant.

La membrane cellulaire des pneumocytes n'est pas directement

exposée à l'air des alvéoles. Il existe une bordure extracellulaire, ou surfactant, d'une épaisseur de 500 à 1 000 Å et constituée par une phase aqueuse surmontée par un film monomoléculaire de phospholipides. Il contient des macrophages et se poursuit dans les petites bronchioles.

Le surfactant augmente la tension superficielle à l'interface tissu-gaz pendant l'inspiration et la diminue pendant l'expiration. La phase hydrophile contient des mucopolysaccharides, les phospholipides sont constitués principalement de dipalmitoyl lécithine saturée.
Le surfactant est synthétisé et stocké dans les granules osmiophiles des pneumocytes de type II.

Il existe plusieurs hypothèses concernant l'expulsion du surfactant. L'une est l'absorption par pinocytose par les pneumocytes de type I puis le transfert dans le sang et la lymphe. Comme le surfactant se prolonge dans les bronchioles, une évacuation par les voies aériennes est une autre possibilité. Enfin, l'évacuation peut se faire par phagocytose par les macrophages alvéolaires présents dans la phase aqueuse.

5°- Les macrophages ou histiocytes alvéolaires.

Les macrophages alvéolaires sont immergés dans le surfactant. Ils peuvent se déplacer grâce à la présence de nombreux pseudopodes, composés d'un cytoplasme sans organites et contenant de fins filaments qui représentent peut-être un complexe acto-myosique.
Le cytoplasme contient de nombreux corps homogènes, denses aux électrons, qui sont probablement des lysosomes secondaires, des vacuoles remplies d'une substance membraneuse, un appareil de Golgi bien développé et des citernes de réticulum endoplasmique granuleux. Il existe parfois un grand nombre de vacuoles avec très peu de lysosomes secondaires. Quelquefois, ces vacuoles contiennent une substance en forme de treillis appelée figure tubulaire de myéline, que

l'on trouve également à l'état libre dans l'espace alvéolaire.

Les macrophages alvéolaires sont capables de phagocyter de grandes quantités de corps étrangers tels que charbon, poussières, bactéries. Ils synthétisent aussi divers produits [12] :

- des enzymes . lysosyme ;
  . protéinases neutres ;
  . estérases ;
- des protéines . complément (fractions C_2, C_3, C_4 et facteur B) ;
  . pyrogène ;
  . interféron ;
- des prostaglandines ;
- des facteurs . stimulant les colonies de polynucléaires et macrophages ;
  . régulant les fonctions des lymphocytes B et T dans la réponse immunitaire ;
  . cytolytiques ;
  . listéricides.

Les macrophages alvéolaires dérivent des cellules hématopoïétiques de la moëlle osseuse et transitent dans le sang en tant que monocytes. De plus, des macrophages peuvent se former localement dans le poumon par division mitotique des macrophages préexistants.

Une grande partie des macrophages alvéolaires est évacuée dans le tractus digestif en passant par les voies aériennes, où on les retrouve dans le surfactant des bronchioles, puis dans le mucus des bronches, mais ils peuvent aussi être évacués par voie lymphatique.

III. LES BRONCHIOLES

1°- Cellules ciliées.

Elles possèdent un cytoplasme peu dense aux électrons et un

noyau à contour lisse. Le cil s'élève du corpuscule basal situé dans le cytoplasme supranucléaire. Il existe des filaments longitudinaux internes parallèles au grand axe de chaque cil. Neuf des filaments sont doubles et situés à la périphérie du cil, deux filaments simples se trouvent au centre. Le mouvement cyclique du cil, associé avec la couche de mucus, permet d'éliminer les petits corps étrangers du système respiratoire.

2°- Cellules non ciliées.

a. Cellule séreuse.

Cette cellule possède un noyau à contour irrégulier, un cytoplasme dense aux électrons, un reticulum endoplasmique granuleux bien développé et des granules sécrétoires. La sécrétion est moins visqueuse que celle des cellules muqueuses.

b. Cellule de Clara.

Elle ressemble à la précédente par la densité aux électrons de ses granules et l'irrégularité de son noyau. Cependant, le cytoplasme possède une faible densité aux électrons, contient beaucoup de reticulum endoplasmique lisse, des granules sécrétoires plus petits et souvent de forme irrégulière. Après fixation au tétroxyde d'osmium, le cytoplasme présente, dans la zone centrale, de nombreuses vésicules mesurant jusqu'à 130 nm de diamètre. Les granules contiennent des lipides et des phosphoglycérides.

Par autoradiographie, un précurseur marqué de la dipalmitoyl lécithine, injecté par voie intrapéritonéale, se retrouve dans les bronchioles. Ceci fait penser que la cellule de Clara pourrait contribuer à la synthèse du surfactant.

c. Cellule caliciforme.

Elle est rare quand il n'y a pas d'inflammation. On y observe des granules sécrétoires, peu denses aux électrons, entourés d'une membrane incomplète et souvent confluents, qui la distendent. Ces granules sont plus grands que ceux des cellules séreuses.

d. Cellule intermédiaire.

C'est une cellule non ciliée, sans granules sécrétoires, avec des saillies filiformes vers la lumière alvéolaire. La densité du cytoplasme est variable. On y trouve parfois des amas fibrogranulaires suggérant une ciliogenèse ; c'est probablement une cellule indifférenciée, capable de se différencier soit en cellule ciliée, soit en cellule sécrétoire.

-:-:-

Deuxième partie

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'HISTIOCYTOSE

-:-:-

I. MORPHOLOGIE

Les aspects:macroscopique, en microscopie photonique et en microscopie électronique seront successivement décrits. La morphologie est à peu près la même quelle que soit l'étiologie de l'histiocytose pulmonaire. Les quelques variations relevées dans la bibliographie seront signalées.

1°- Aspect macroscopique.

Les surfaces pleurales du poumon se trouvent parsemées de nodules grisâtres ou brunâtres. Ces nodules apparaissent un peu surélevés par rapport à la surface. Ils sont fermes, irréguliers et mesurent de 1 mm à 3 mm de diamètre. Ils peuvent confluer et mesurer jusqu'à 10 mm. On observe moins de nodules sur certains poumons, mais beaucoup en contiennent de 40 à 80.

2°- Microscopie photonique.

L'examen en microscopie photonique se fait après coloration, soit par les colorants usuels, soit par les colorants des lipides.

a. Colorants usuels.

- Méthodes : la fixation du poumon se fait par perfusion intratrachéale. La trachée est clampée avant l'ouverture de la

cage thoracique. Après que les poumons aient été sortis du thorax, le clamp trachéal est retiré et on injecte dans la trachée du formol ou un autre fixateur sous faible pression. L'élévation de la trachée permet de remplir les alvéoles par gravité. La trachée est ligaturée après la fixation, les poumons sont inclus dans la paraffine ou congelés. Les tranches de section sont ensuite colorées par les colorants usuels, notamment l'hématéine-éosine et le PAS [2].

- Résultats : les lésions consistent en accumulations de cellules spumeuses dans les alvéoles. Elles se trouvent surtout à la périphérie du poumon, mais le centre est également atteint dans les cas les plus graves. Ces nodules sont constitués de 7 à 15 alvéoles contenant des cellules spumeuses [41]. Celles-ci sont soit empilées en quelques rangées attachées à la paroi alvéolaire et laissant un espace vide au milieu de l'alvéole, soit agglomérées et remplissant l'alvéole. Des cellules spumeuses se trouvent aussi parfois dans les bronchioles [9, 30, 41].

On peut observer aussi de l'emphysème alvéolaire, des ruptures de parois, une congestion des vaisseaux [36, 41]. Les alvéoles contiennent une substance amorphe, éosinophile, de couleur rose par la réaction au PAS et d'aspect granulaire dans des sections de matériel inclus dans des résines (Epon) [17, 24].

Les cellules spumeuses sont ovoïdes, de taille variable, mesurant en moyenne 30 μ sur 15 μ avec un maximum de 80 μ [24]. Les plus grandes sont situées au milieu de l'alvéole, les plus petites près de la paroi. Elles apparaissent le plus souvent uninucléées, avec un noyau excentré, parfois pycnotique ou fragmenté [22, 38]. Certaines forment une masse syncitiale avec deux noyaux ou plus [22, 38].

Le cytoplasme est clair, ou légèrement éosinophile, et finement réticulé [5, 17]. L'aspect spumeux est dû à de nombreuses petites vésicules, alternant avec des zones claires plus grandes. Cependant, certaines cellules contiennent de grandes vacuoles. Certaines présentent des modifications de caractère nécrotique. Le cytoplasme est limité par une membrane bien définie [8, 9, 30, 36].

Des résultats opposés ont été trouvés, selon les auteurs, en ce qui concerne la réaction au PAS. YANG, YANG et GRICE [40] , ainsi que FLODH, MAGNUSSON et MAGNUSSON [9] obtiennent une réaction négative sur des cellules spumeuses d'apparition spontanée. HRUBAN, SLESERS et ASCHENBRENNER [17] obtiennent également une réaction négative sur des cellules spumeuses dues à des médicaments. Au contraire, sur des cellules spumeuses de même origine, VIJEYARATNAM et CORRIN [36] ainsi que SMITH, HEATH et HASLETON [34] obtiennent une réaction positive.

En ce qui concerne la recherche du fer, HRUBAN, SLESERS et ASCHENBRENNER [17], VIJEYARATNAM et CORRIN [36] obtiennent une réaction négative. YANG, YANG et GRICE [41] trouvent 15 % de cellules positives par la technique de Gomori. Lors d'apparition due à l'inhalation de poussières, certaines cellules spumeuses en contiennent [5].

KORABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER [22] ont quantifié l'importance de la lésion, après l'administration de médicaments. Pour cela, les cinq lobes de chaque poumon se sont vus attribuer un nombre :

0 : pas de cellules spumeuses ;

1 : peu de cellules spumeuses, la plupart situées sur la paroi alvéolaire ;

2 : 10 à 25 % des alvéoles contiennent des cellules spumeuses ;

3 : 30 à 60 % des alvéoles contiennent des cellules spumeuses ;

4 : la plupart des alvéoles possèdent des cellules spumeuses.

La somme des nombres de chaque lobe est divisée par cinq, pour donner le nombre pulmonaire ou "score histopathologique". Des résultats, ainsi quantifiés, seront présentés dans le paragraphe consacré à l'étiopathogénie de l'affection.

Après un traitement prolongé, par des médicaments responsables, les cellules s'hypertrophient puis éclatent. Elles libèrent alors, dans l'alvéole, une substance éosinophile semblable à celle qui est observée dès le début. Cette substance présente une réaction au PAS faible d'abord, qui devient forte par la suite ; elle ressemble à la substance observée dans la protéinose alvéolaire de l'homme [5, 38].

Les colorants métachromatiques tels que bleu de méthylène ou bleu de toluidine, permettent d'apercevoir des mastocytes dans les cloisons alvéolaires [41]. On constate, dans la lumière alvéolaire et dans les capillaires, un nombre de leucocytes neutrophiles supérieur à la normale [17].

Il n'existe pas d'atteinte des vaisseaux pulmonaires. Chez le rat, certaines artères présentent un épaississement des parois avec hypertrophie de la media, mais ce phénomène se retrouve,dans les mêmes proportions, chez des rats exempts de cellules spumeuses [34].

VIJEYARATNAM et CORRIN [36] ont mis en évidence une augmentation des mitoses dans les cellules alvéolaires, après injection de colchicine, sur des rats présentant des cellules spumeuses dues à l'administration d'Iprindole.

Durée d'administration	Pourcentage moyen de mitoses 6 heures après injection de colchicine	
	Animaux de contrôle	Animaux traités par l'iprindole
48 heures	0,98	0,95
1 semaine	0,99	1,84
2 semaines	0,90	3,31
4 semaines	0,92	2,83
6 semaines	0,92	2,23

b. Colorants des lipides.

L'aspect spumeux du cytoplasme suggère la présence de lipides, ceci est confirmé par l'utilisation de colorants. Les colorations peuvent se faire soit sur des coupes congelées, soit sur des cellules spumeuses isolées par centrifugation et séchées à l'air sur des lames de verre.

Une forte coloration noire est observée avec le noir Soudan B, ce qui prouve la présence de lipides [5, 9, 22, 30]. Ceci est confirmé par une image en croix de Malte, visible sur des cellules spumeuses non colorées, examinées à la lumière polarisée [1, 22].

Avec l'oil red O, les cellules spumeuses sont légèrement roses seulement et ne contiennent donc que peu de lipides neutres [22].

La réaction lipase-lead sulfide est négative selon KARABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER, ce qui montre l'absence de triglycérides [22]. Selon MAGNUSSON et MAGNUSSON [30], elle est positive, mais elle le reste sans le constituant lipase, ce qui montre qu'elle est

due à des acides gras libres et non à des triglycérides [9, 30].

La présence d'acides gras libres est confirmée par une réaction positive, réalisée à l'aide de cuivre et d'acide rubéanique, et donnant une couleur vert-foncé [9, 22, 30].

La réaction à l'acide perchlorique-naphtoquinone s'avère faiblement positive, avec une couleur gris-bleuté, selon KARABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER, ce qui laisserait supposer la présence de cholestérol et d'esters non saturés du cholestérol [22]. Cependant, MAGNUSSON et MAGNUSSON obtiennent une réaction négative [30].

Avec le bleu de Nil, une coloration rose et bleue apparaît, qui peut être due à la présence soit d'acides gras libres, soit à celle d'esters du cholestérol [22].

Le fait essentiel est la présence de phospholipides dans les cellules spumeuses. Ceci est démontré par plusieurs réactionsspécifiques. Les résultats positifs obtenus par les réactions à l'or-acide hydroxamique (coloration pourpre) et à l'hématéine acide (couleur bleu foncé) prouvent la présence de phospholipides contenant de la choline, c'est-à-dire probablement de la lécithine [9, 22, 30].

En ce qui concerne la sphingomyéline, les résultats sont différents selon les auteurs. Sa présence peut être recherchée en utilisant l'action de la soude, qui détruit la lécithine en respectant la sphingomyéline. KARABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER obtiennent des réactions positives en employant la soude-hématéine acide et la soude-Otan, ce qui montrerait la présence de sphingomyéline [22]. Au contraire, MAGNUSSON et MAGNUSSON obtiennent une réaction négative en utilisant la soude-hématéine acide [30].

En conclusion, les méthodes de coloration révèlent la présence

de lipides dans les cellules spumeuses. Les plus importants sont les phospholipides avec surtout de la lécithine. On y trouve aussi des acides gras libres et peut-être du cholestérol.

3° - Microscopie électronique.

Les observations en microscopie électronique ont été réalisées dans les histiocytoses expérimentales médicamenteuses. Les cellules spumeuses seront décrites ainsi que la substance intra-alvéolaire et les autres cellules pulmonaires qui présentent également des modifications.

a. Cellules spumeuses.

Le cytoplasme contient de nombreuses vacuoles remplies de substances membraneuses osmiophiles, disposées de façon concentrique, et appelées corps myélofdes ou corps lamellaires. A un fort grossissement, les lamelles présentent une périodicité de 45 Å environ, qui est celle des micelles de phospholipides en phase aqueuse [25, 26, 27]. Le noyau est souvent dentelé par des corps d'inclusion voisins. Entre les vacuoles se trouvent de fins ponts de cytoplasme avec quelques mitochondries, des citernes de reticulum endoplasmique granuleux, un appareil de Golgi proche du noyau [27]. Les lysosomes sont nombreux. KACEW et NARBAITZ [20] ont observé, à la surface de certaines cellules, ce qui pourrait être les restes de complexes de jonction tels que ceux qui joignent les pneumocytes de type II aux cellules épithéliales alvéolaires voisines.

En début d'évolution, il existe des formes intermédiaires entre le macrophage normal et la cellule spumeuse [27]. Certaines ont la même taille que les macrophages normaux et, comme eux, possèdent des pseudopodes et un appareil de Golgi complexe. Elles contiennent cependant un grand nombre de corps d'inclusion parmi lesquels se

trouvent très peu de corps denses homogènes. Les inclusions sont surtout des vacuoles,remplies d'une substance membraneuse,ou des corps lamellaires et parfois des "figures tubulaires de myéline".

Un second type de cellules possède seulement la taille et la forme irrégulière en commun avec les macrophages normaux. La plus grande partie de l'espace cellulaire est occupée par des vacuoles,séparées par de fins ponts de cytoplasme. Les vacuoles contiennent une substance membraneuse, disposée de façon irrégulière, et des corps lamellaires concentriques ; le noyau est souvent déformé par les inclusions.
A ce stade, les petites inclusions sont complètement entourées par une membrane limitante tandis que les grandes vacuoles sont souvent limitées, en partie seulement, par une membrane et fusionnées entre elles.

De nombreuses formes intermédiaires existent entre ces deux types de cellules. Par la suite, le nombre et la taille des cellules augmentent de façon importante et elles prennent une forme arrondie.
On n'observe pas toujours une membrane limitante autour des vacuoles.

VIJEYARATNAM et CORRIN [37] ont noté des formes intermédiaires entre les cellules interstitielles du poumon et les cellules spumeuses. En effet, le nombre de cellules épithéliales augmente. Ces cellules supplémentaires sont des cellules interstitielles et ressemblent à celles qui se trouvent en petit nombre dans le poumon du rat. Elles ont un noyau simple, ovale ou irrégulier, et vésiculaire.
Le cytoplasme comporte des ribosomes libres, du reticulum endoplasmique, des corps denses, des vacuoles de taille variable et, en une occasion, une "figure tubulaire de myéline", puis ces cellules se retrouvent dans l'espace alvéolaire. Plus tard, elles deviennent des macrophages avec leurs inclusions.

Les inclusions des cellules spumeuses ressemblent à des lysosomes secondaires. Pour prouver l'origine lysosomiale, la présence de phosphatases acides a été recherchée (LÜLLMANN-RAUCH, REIL, ROSSEN, SEILER) [27]. Le produit de réaction (un dépôt de plomb) se retrouve en effet, sous forme de précipité, à la périphérie de la plupart des vacuoles. A l'endroit où les vacuoles sont de grande taille et séparées par un cytoplasme réduit, le produit de réaction se retrouve aussi en dehors des vacuoles, tandis qu'en d'autres parties d'une même cellule il reste bien limité aux vacuoles plus petites. Ceci est en accord avec le fait qu'une membrane limitante existe seulement autour des petites vacuoles.

Du "thorotrast" introduit dans la trachée, 24 heures avant la mort, se retrouve en grande quantité dans le cytoplasme de presque toutes les cellules spumeuses, ce qui montre leur nature phagocytaire (VIJEYARATNAM et CORRIN) [36].

b. Substance intra-alvéolaire.

En microscopie électronique, elle apparaît composée de grandes quantités de surfactant. A l'hypophase s'observent de nombreux quadrillages d'une périodicité de 560 Å environ. Chaque ligne possède une structure de membrane unitaire, mesurant environ 80 Å de largeur. De nombreux corps osmiophiles,denses aux électrons,sont situés dans ces quadrillages. Ils mesurent de plusieurs centaines d'angströms à 3 μ et semblent représenter les substances granulaires observées en microscopie optique. Certains de ces corps sont composés d'amas de membranes, de l'épaisseur d'une membrane unitaire environ, entassés de façon irrégulière. D'autres sont constitués de corps irréguliers, pseudolamellaires, possédant une structure lamellaire vraie avec une périodicité de 45 Å (KIKKAWA et SUZUKI) [24]. Ces quadrillages re-

présentent vraisemblablement les "figures tubulaires de myéline" observées par LULLMAN-RAUCH, REIL, ROSSEN et SEILER [27] et qui existent aussi dans le surfactant d'alvéoles normales, mais en moins grande quantité.

c. Pneumocytes de type I.

Ils contiennent un grand nombre de corps denses hétérogènes, mesurant jusqu'à 2 μ de large et 5 μ de long. Ceux-ci sont remplis d'une substance granulaire dense aux électrons et de membranes disposées de façon concentriques. Le réticulum ensoplasmique situé près du noyau est un peu dilaté [17, 24, 27].

d. Pneumocytes de type II.

On constate des observations différentes selon les auteurs. Ainsi, KIKKAWA et SUZUKI [24] décrivent des inclusions normales, avec uniquement une augmentation du nombre des ribosomes libres. HRUBAN, SLESERS et ASCHENBRENNER [17] observent une hyperplasie des pneumocytes de type II. Les corps lamellaires sont de plus grande taille que dans les pneumocytes normaux et de contenu plus dense aux électrons.

Selon LULLMANN, LULLMANN-RAUCH et REIL, les résultats sont différents selon les produits utilisés pour provoquer les lésions : avec la chlorphentermine, les pneumocytes de type II sont normaux, mis à part un développement du réticulum endoplasmique granuleux et des ribosomes libres. Au contraire, le triparanol provoque une augmentation de taille des corps d'inclusion lamellaires et un développement du réticulum endoplasmique granuleux et des ribosomes libres [25].

Selon KACEW et NARBAITZ, la chlorphentermine provoque une hyperplasie des pneumocytes II avec une augmentation du nombre de

corps lamellaires [20].

e. Autres cellules.

Des inclusions lamellaires ou granulaires sont observées dans différentes cellules pulmonaires. Elles se trouvent en grand nombre dans les cellules de Clara où elles existent normalement, mais en plus petite quantité. On les trouve également, mais en moins grand nombre, dans les cellules épithéliales ciliées des bronchioles, les cellules musculaires lisses des bronchioles, les cellules endothéliales des capillaires, les cellules musculaires cardiaques des grandes veines pulmonaires, les fibroblastes interstitiels et les leucocytes intravasculaires [24, 26, 27].

4°- Conclusion sur les données morphologiques.

La morphologie montre que les cellules spumeuses sont des macrophages ou histiocytes hypertrophiés. L'aspect spumeux de leur cytoplasme est dû à la présence de nombreuses vacuoles dérivant de lysosomes et contenant des lipides, et principalement des phospholipides. La présence de ceux-ci est prouvée, à la fois par les résultats des techniques de coloration des lipides et par ceux de la microscopie électronique. Les phospholipides sont aussi présents dans d'autres cellules pulmonaires.

II. ETIOLOGIE

1°- Apparition "spontanée".

Des cellules spumeuses se rencontrent dans les poumons de rats n'ayant subi aucun traitement. YANG, YANG et GRICE [41] ont trouvé des cellules spumeuses chez 45 rats sur 415.

FLODH, MAGNUSSON et MAGNUSSON [9] en ont découvert chez 54 rats sur 94.
YANG, YANG et GRICE [41] obtiennent des résultats différents selon la lignée:18 Sprague-Dawley sur 281 et 27 Wistar sur 134 sont atteints.

L'âge s'avère un facteur important. YANG, YANG et GRICE [41] n'ont rencontré la lésion que chez des rats âgés d'au moins 15 mois. FLODH, MAGNUSSON et MAGNUSSON [9] observent des cellules spumeuses chez 15 rats sur 29 à 6 mois, 15 sur 26 à 9 mois et 24 sur 39 à 22 mois. De plus, les accumulations de cellules spumeuses étaient beaucoup plus abondantes chez les rats de 22 mois.

Le sexe joue aussi un rôle, les femelles sont plus souvent atteintes que les mâles. En effet, selon YANG, YANG et GRICE [41], 16 mâles sur 191 et 29 femelles sur 224 sont atteints. FLODH, MAGNUSSON et MAGNUSSON [9] constatent l'affection sur 26 mâles sur 47 et 28 femelles, avec des accumulations plus abondantes chez les femelles.

L'apparition spontanée de cellules n'est pas signalée chez d'autres espèces que le rat.

Le facteur déterminant est inconnu. INNES, MAC ADAM et YEVICH ont rencontré des cellules spumeuses chez des rats atteints de pneumonie chronique. Mais ils en ont également trouvé chez des sujets sains et l'affection existe aussi chez des sujets stériles. L'infection ne semble donc pas jouer un rôle [18].

2°- Origine expérimentale.

a. Modification du régime alimentaire.

Un régime pauvre en protéines et déficient en choline ainsi qu'un autre régime déficient en acide pantothénique provoquent des accumula-

tions de cellules appelées "xanthoma cells" chez des rats stériles (BEAVER, ASHBURN, MAC DANIEL et BROWN)[1]. Ces cellules semblent être des cellules spumeuses. La lésion ne se produit pas chez des rats exposés aux germes microbiens et soumis au même régime, ni chez des souris et cobayes. Les auteurs n'expliquent pas le phénomène, mais notent que les rats stériles ont des besoins nutritifs différents des rats normaux, et un taux de cholestérol sérique plus élevé.

Un régime supplémenté avec 1 % de cholestérol et 0,5 % d'acide cholique, provoque l'accumulation de macrophages contenant des lipides dans les alvéoles pulmonaires chez la gerbille de Mongolie (BERGMAN, VAN DER LINDEN) [3].

Des régimes supplémentés en lipides provoquent l'apparition de cellules spumeuses dans les poumons du rat et du lapin. De même, l'administration d'Intralipid, une émulsion lipidique, entraîne la présence de cellules spumeuses chez le rat (FLODH, MAGNUSSON) [8].

b. Inhalation de particules.

L'inhalation de particules finement divisées de trioxyde d'antimoine provoque, chez le rat, une dégénérescence des macrophages alvéolaires, avec un aspect spumeux du cytoplasme. Cette dégénérescence est suivie par une nécrose et une rupture cellulaire. Ces macrophages contiennent aussi des particules de trioxyde d'antimoine (GROSS, BROWN, HATCH) [14].

L'inhalation de particules de quartz, feldspath et cristobalite entraîne également une accumulation de cellules spumeuses. Certains macrophages contiennent des particules minérales, mais ce ne sont pas les mêmes que les cellules spumeuses (CORRIN et KING) [5].

L'apparition de cellules spumeuses est provoquée par d'autres particules inhalées : silice, charbon, hématite, aluminium.

Une inhalation prolongée de quartz conduit à la disparition des cellules spumeuses et à l'accumulation de la substance intra-alvéolaire de la protéinose (HEPPLESTON, FLETCHER et WYATT) [15].

c. Administration de médicaments.

1/ Les produits en cause.

Ils appartiennent à diverses catégories de médicaments :

- Anorexigènes:

. Chlorphentermine (FRANKEN, LÜLLMANN et SIEGFRIEDT, LÜLLMANN-RAUCH et collaborateurs, KACEW et NARBAITZ, KARABELNIK et ZBINDEN, SMITH, HEATH et HASLETON)[10, 11, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 34] ;

. Cloforex (MAGNUSSON et MAGNUSSON, FLODH et MAGNUSSON) [7, 30].

- Hypocholestérolémiants :

. Triparanol (LÜLLMANN et coll., HRUBAN et coll.) [16, 17, 25] ;

. AY 9944 (KIKKAWA et SUZUKI) [24] ;

. Chlorcyclizine et ses dérivés : Norchlorcyclizine, Homochlorcyclizine, Cyclizine, Hydroxyzine et Méclizine (HRUBAN et coll.) [16, 17] ;

. Halopéridol
. Boxidine
} (HRUBAN et coll.) [16, 17]

- Antidépresseurs tricycliques :

. Iprindole (VIJEYARATNAM et CORRIN)

[36, 37, 38] ;

. 1-Chloramitriptyline (KARABELNIK et ZBINDEN) [22, 23] ;

. Imipramine, Clomipramine (LÜLLMAN-RAUCH et coll.) [26].

- Antirhumatismal :

. Cloroquine (HRUBAN et coll.) [16, 17].

- Inhibiteur de l'aggrégation plaquettaire :

. RMI 10393 (KARABELNIK et ZBINDEN) [22].

- Antibiotique :

. Erythromycine (GRAY, WEAVER, STERN et PHILLIPS) [13].

2/ Les animaux atteints.

Le rat est la principale espèce atteinte, mais d'autres espèces le sont également. Ce sont surtout des rongeurs : cobaye, souris ainsi que le lapin qui présentent des cellules spumeuses après un traitement à la Chlorphentermine (LÜLLMANN-RAUCH et REIL) [29]. Le chien est atteint lors de l'administration d'Erythromycine (GRAY, WEAVER, STERN et PHILLIPS) [13].

A l'encontre ce ce qui se passe lors d'histiocytose "spontanée", les animaux peuvent être atteints à tout âge, et non seulement les sujets âgés. Ainsi, les nouveau-nés traités à la chlorphentermine sont touchés (KACEW, NARBAITZ et DUBAS) [21]. Il en est de même pour les fœtus, affectés lors de l'administration de Chlorphentermine aux femelles gestantes durant la seconde moitié de la gestation (LÜLLMANN-RAUCH) [28].

Troisième partie

ETIOPATHOGENIE DE L'HISTIOCYTOSE DUE A DES MEDICAMENTS

-:-:-

I. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

1°- Les produits en cause.

a. Activité biologique.

Elle est très variée selon les cas. Les produits provoquant l'histiocytose appartiennent à des classes de médicaments très diverses : anorexigènes, hypocholestérolémiants, psychotropes, antirhumatismal, inhibiteur de l'aggrégation plaquettaire, antibiotique.
Par ailleurs, certains produits voisins des précédents ne provoquent pas l'apparition de cellules spumeuses. C'est le cas des produits hypocholestérolémiants clofibrate et 1-benzylimidazole et de l'hypolipidémiant W 1 372 ce qui suggère que la lésion n'est pas due à une simple hypocholestérolémie ou hypolipidémie [17]. De même, la phentermine, anorexigène voisin de la chlorphentermine, n'occasionne aucune accumulation de cellules spumeuses. [20].

b. Induction de cellules spumeuses et d'inclusions phospholipidiques.

Le tissu pulmonaire n'est pas le seul concerné par l'apparition des cellules spumeuses. Lors de l'administration de Chlorphentermine, de RMI 10393 et de 1-Chloramitriptyline, celles-ci sont présentes dans la pulpe rouge de la rate, les cellules endothéliales des sinus

lymphatiques, et de nombreux ganglions lymphatiques sous-cutanés subissent une transformation spumeuse ainsi que, quelquefois, les cellules réticulées (KARABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER [22].

La Chlorphentermine provoque l'apparition d'inclusions cellulaires de structure lamellaire ou cristalloïde dans les cellules musculaires cardiaques, les hépatocytes, les cellules de Küpfer, la cortico-surrénale et la médullo-surrénale, la thyroïde, l'ovaire, les cellules interstitielles testiculaires, les lymphocytes sanguins et les cellules de la rétine. Ces inclusions présentent une périodicité de 45 Å [26].

Le Triparanol induit la formation de corps d'inclusions identiques aux précédents dans la cortico-surrénale, les cellules interstitielles testiculaires, les muscles lisses et les cellules ganglionnaires de l'intestin grêle du hamster de Syrie, les hépatocytes, les cellules acineuses pancréatiques et les cellules musculaires cardiaques du rat [25].

L'AY 9944 provoque l'apparition des mêmes inclusions dans la cortico-surrénale et le testicule de la souris.

L'Erythromycine provoque des accumulations de cellules spumeuses dans de nombreux tissus lymphatiques. Chez le chien, elles sont présentes surtout dans les amygdales et, en moins grand nombre, dans les ganglions lymphatiques et la rate. Chez le rat, les cellules spumeuses se rencontrent dans les ganglions lymphatiques, elles sont disséminées dans le cortex et, en plus grand nombre, à la jonction cortico-médullaire [13].

Certains produits ne provoquent pas d'histiocytose pulmonaire, mais entraînent l'apparition d'inclusions phospholipidiques identiques dans d'autres organes [26]. C'est le cas d'un anorexigène : la Fenfluramine, d'un hypocholestérolémiant : l'Azacostérol, d'un psycho-

trope : l'Ac 3 579 et d'un dilatateur coronaire : le 4-4' diéthyl-amino-éthoxy hexestrol. Ce dernier produit est à l'origine des inclusions phospholipidiques chez l'homme, avec une évolution vers la cirrhose hépatique [33].

L'intensité de la réaction varie avec les produits utilisés. Les résultats de KARABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER [22] montrent que la Chlorphentermine et le RMI 10 393 sont plus actifs que la 1-Chloramitriptyline (cf. tableau n° 2).

c. Pharmacocinétique.

La Chlorphentermine s'accumule dans plusieurs organes. Mais, lors d'une administration chronique, le rapport tissu/sang augmente de 20 (pour une dose unique) à 150 (après six semaines) pour le poumon, et de 8 à 90 pour les surrénales. Il existe donc une affinité pour le poumon, qui augmente encore lors du traitement. Ceci pourrait s'expliquer par la formation de nouveaux "sites de liaison" durant l'administration du médicament [26]. En effet, dans des chromatogrammes de phospholipides extraits de poumons de rats ayant reçu une administration chronique, la chlorphentermine marquée radio-activement est liée à certaines fractions de phospholipides [27]. Les phospholipides représenteraient ces sites de liaison.

D'autres produits possèdent cette affinité pour le poumon. C'est le cas du Cloforex [7, 30] et de l'Erythromycine [13]. Après l'administration de ce dernier produit, il subsiste une activité antibiotique importante dans le poumon, moins importante dans le ganglion mésentérique et plus faible dans le cœur et le foie.

d. Structure chimique.

Les diverses molécules entraînant l'histiocytose pulmonaire ont

Tableau n° 2 :

"Score histopathologique" de l'histiocytose pulmonaire obtenue avec différents médicaments, à différentes doses, administrées en plusieurs fois (cf. p. 14).

Nombre de doses administrées	Chlorphentermine			RMI 10 393			1-Chloramitriptyline		
	Dose en mg/kg			Dose en mg/kg			Dose en mg/kg		
	20	40	80	20	40	80	20	40	80
2	0,5	0,8	1,0	0	0,9	1,9	0	0	0,4
4	1,0	1,6	1,5	0	1,6	2,7	0	0	1,8
8	1,8	3,0	2,8	1,0	2,0	3,2	0	1,2	2,3
16	2,9	3,4	3,1	2,7	3,0	3,1	0	2,6	2,9

un point commun : ce sont les molécules amphiphiles. Elles sont en effet constituées de deux parties : l'une comprend un ou plusieurs noyaux aromatiques, dont le caractère hydrophobe peut être augmenté par un substituant anionique qui est le plus souvent un halogène ; l'autre est une chaîne dont le caractère fortement hydrophile est dû à un nitrogène qui est ionisé au pH physiologique.

Une telle structure chimique se retrouve pour les produits qui ne provoquent pas d'histiocytose pulmonaire, mais qui entraînent l'apparition de cellules spumeuses ou d'inclusions phospholipidiques dans d'autres organes. La phentermine, qui ne provoque pas d'histiocytose, ne diffère de la chlorphentermine que par un atome de chlore en moins, ce qui diminue son caractère amphiphile.

Le caractère amphiphile de ces molécules semble donc jouer un rôle dans l'apparition des cellules spumeuses et des inclusions [26].

2°- Influence du protocole de traitement.

a. Dose.

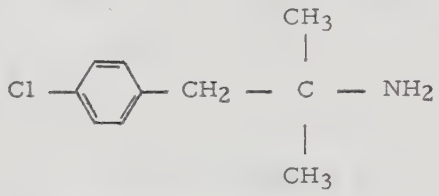
Les travaux de KARABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER [22] montrent qu'avec la chlorphentermine, le RMI 10393 et la 1-chloramitriptyline, l'intensité de l'histiocytose dépend de la dose administrée. Il existe une dose minimale au-dessous de laquelle aucune lésion n'apparaît. Au dessus de cette dose, l'intensité de la lésion augmente avec la quantité de produit administrée. La répétition des prises augmente aussi l'intensité de la lésion.

A certaines doses (20 mg/kg de RMI 10 393 et 40 mg/kg de chloramitriptyline) les cellules spumeuses n'apparaissent qu'après une répétition des doses. Avec la chlorphentermine, les cellules spumeuses apparaissent à des doses n'entraînant aucune toxicité générale, mise

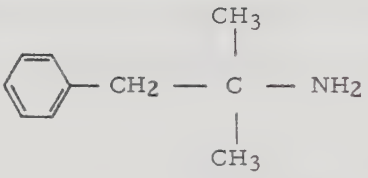
Structure chimique de produits amphiphiles

ANOREXIGENES :

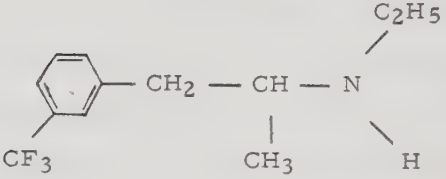
Chlorphentermine



Phentermine

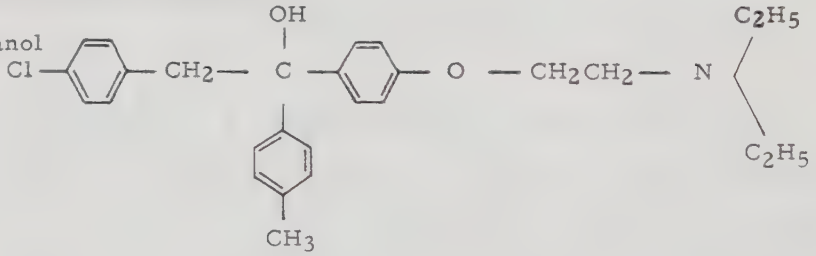


Fenfluramine

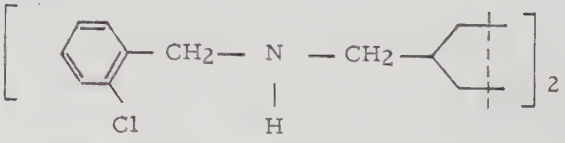


HYPOCHOLESTEROLEMIANTS :

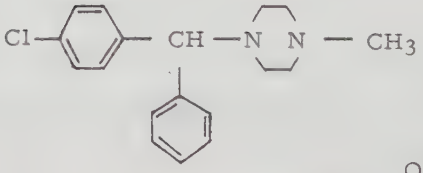
Triparanol



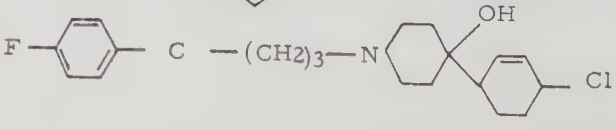
AY 9944



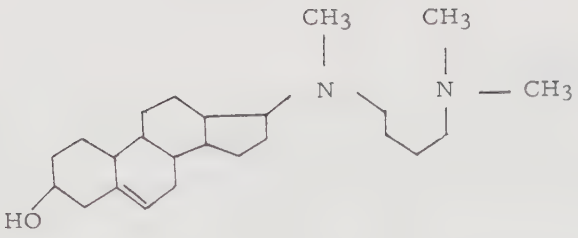
Chlorcyclizine



Halopéridol

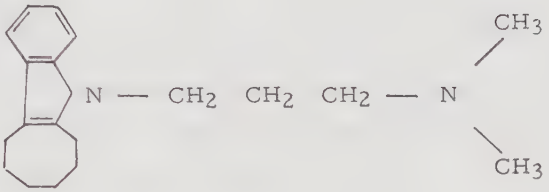


Azacostérol

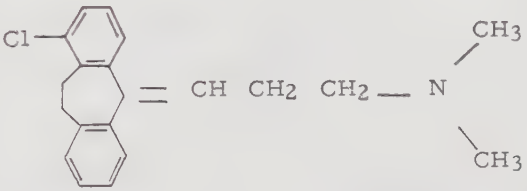


ANTIDEPRESSEURS :

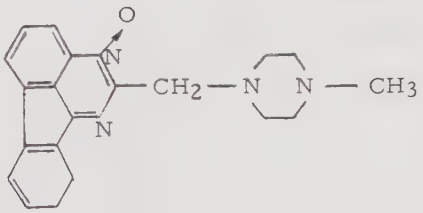
Iprindole



1-Chloramitriptyline

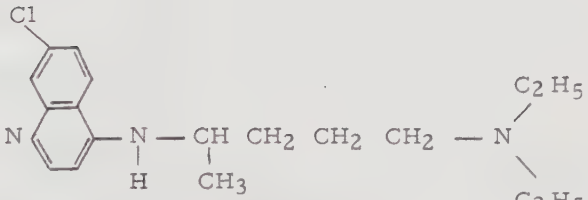


AC 3579



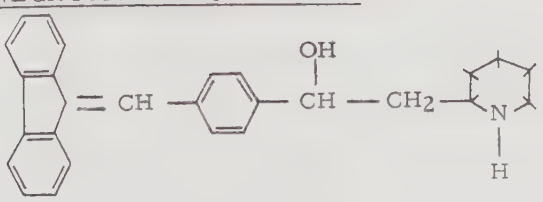
ANTIRHUMATISMAL :

Chloroquine



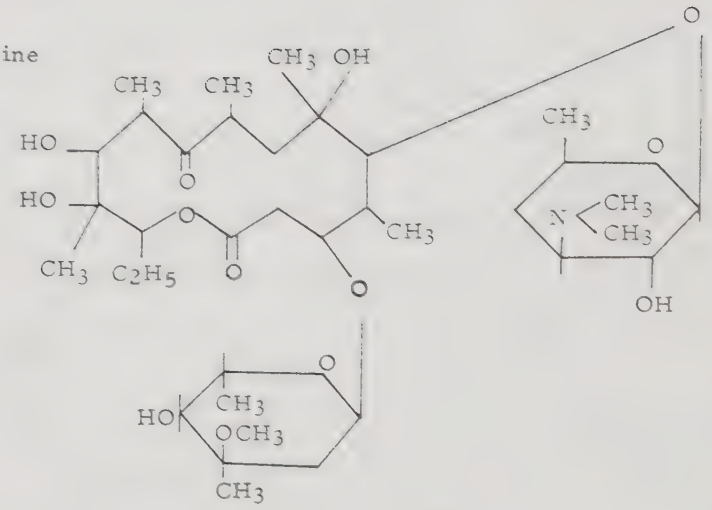
INHIBITEUR DE L'AGGREGATION PLAQUETTAIRE :

RMI 10393



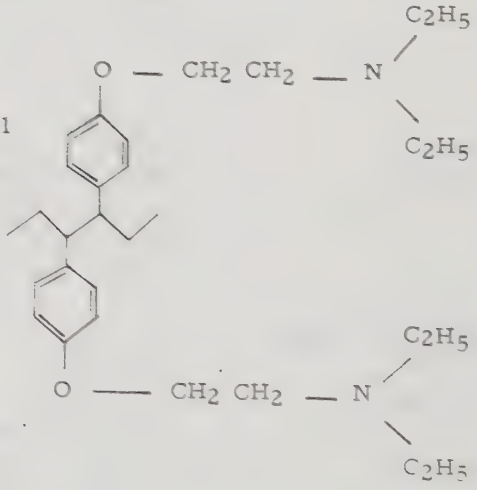
ANTIBIOTIQUE :

Erythromycine



DILATATEUR CORONAIRE :

4-4' Diéthylamino-éthoxy-hexestrol



à part une perte de poids due à la réduction de la consommation de nourriture et d'eau. Au contraire, avec le RMI 10 393 et la 1-chloramitriptyline, les cellules spumeuses n'apparaissent qu'à des doses entraînant une toxicité générale significative.

Chez le rat nouveau-né, la chlorphentermine, administrée à la dose de : 20 mg/kg, ne provoque aucune anomalie ; à la dose de 40 mg/kg, un ou deux macrophages apparaissent dans quelques alvéoles ; à la dose de 60 mg/kg, on observe cinq macrophages spumeux dans la plupart des alvéoles (KACEW, NARBAITZ et DUBAS)[21].

L'AY 9 944 à la dose de 30 mg/kg [24], le cloforex à 60 ou 75 mg/kg [7, 30], et l'octadécylsulfamate d'érythromycine de 500 à 1 000 mg/kg [13] provoquent l'apparition de cellules spumeuses.

Les doses employées ici sont supérieures à celles utilisées pour ces produits lors d'usage thérapeutique. L'administration d'érythromycine aux doses thérapeutiques n'a pas entraîné l'apparition de cellules spumeuses [13].

b. Voie d'administration.

La voie orale est la plus utilisée pour l'administration de ces médicaments. Cependant la voie intrapéritonéale est employée pour l'AY 9 944 [24] et parfois aussi pour la chlorphentermine. [27].

c. Durée d'administration.

Les cellules spumeuses apparaissent lors d'une administration soit aiguë, soit chronique du produit.

Les résultats obtenus par KARABELNIK, ZBINDEN et BAUMGARTNER [22] montrent une augmentation de la lésion allant de pair avec la répétition des doses. Au début, on constate une croissance du nombre et de la taille des macrophages avec évolution progressive

vers l'aspect spumeux.

Lors d'une administration chronique, la lésion évolue peu à peu vers la protéinose alvéolaire, caractérisée par la présence dans les alvéoles d'une substance proche du surfactant. Ainsi, lors d'administration de chlorphentermine, l'histiocytose est constatée chez des rats autopsiés deux mois après le début du traitement.
Au bout de quatre mois, l'histiocytose est plus prononcée, et de nombreuses cellules spumeuses se sont désintégrées. Les bronches contiennent du mucus en grande quantité. Certains rats meurent de bronchopneumonie.
Après six mois, un plus grand nombre de cellules spumeuses ont éclaté tandis que les alvéoles contiennent beaucoup de débris cytoplasmiques.
Après huit mois, on observe les mêmes lésions, avec en plus une inflammation chronique autour de nombreuses bronches.
Après neuf mois, un rat mort présente de la fibrose alvéolaire. L'histiocytose s'avère importante et de grandes quantités de débris amorphes s'accumulent dans les alvéoles. Des lésions inflammatoires aiguës et chroniques sont associées dans le poumon.
Au bout de dix mois, il reste peu de cellules spumeuses intactes, la plupart ayant éclaté. Ce phénomène s'est encore accentué au bout d'un an (SMITH, HEATH et HASLETON) [34].

VIJEYARATNAM et CORRIN [38] obtiennent des résultats comparables lors de l'administration d'iprindole. Au début on constate une histiocytose puis, entre six et neuf mois de traitement, certaines alvéoles contiennent des cellules spumeuses intactes, d'autres de la substance amorphe et d'autres encore un mélange des deux. Au bout d'un an on observe, dans toutes les alvéoles, une masse éosinophile fortement condensée.

d. Effet d'une interruption de traitement.

La lésion est réversible. Après deux semaines d'interruption, suivant cinq semaines d'administration de chlorphentermine, le nombre de cellules alvéolaires libres a diminué par rapport à ce qui est observé juste après la fin du traitement. La plupart de ces cellules sont semblables en apparence aux macrophages normaux. Cependant, elles contiennent un grand nombre de lysosomes secondaires et gouttelettes faiblement colorées qui sont probablement lipidiques (LULLMAN-RAUCH, REIL, ROSSEN et SEILER) [27].

Cinq mois après l'interruption d'un traitement d'un an à l'iprindole, seuls subsistent quelques foyers de cellules spumeuses (VIJEYARATNAM et CORRIN) [38].

Chez des rats nouveau-nés, ayant reçu de la chlorphentermine à la dose de 60 mg/kg pendant une semaine, une interruption d'une semaine provoque une diminution importante du nombre des cellules spumeuses. Celles-ci disparaissent totalement au bout de deux semaines d'interruption (KACEW, NARBAITZ et DUBAS) [21].

II. DONNEES BIOCHIMIQUES

1°- Dosage des lipides.

a. Dosage des lipides pulmonaires.

Les lipides sont extraits du poumon par un mélange chloroforme-méthanol ; il est possible également de les extraire des cellules spumeuses, après isolement de celles-ci.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour la séparation des lipides : chromatographie en couche mince ou en phase gazeuse, autoanalyseurs [11, 23, 30].

Tableau n° 3 :

	Durée de l'expérience (en jours)	Acides gras libres (μ Eq.)	Triglycérides (μ môles)	Cholestérol (mg)	Phospholipides (mg)
Témoins	14	8,7 ± 0,7	15,5 ± 4,8	6,5 ± 0,7	32 ± 2
Rats ayant reçu du cloforex à la dose de 75 mg/kg une fois par jour	2	9,1 ± 1,7	17,1 ± 5,1	6,4 ± 0,6	35 ± 3
	4	11,8 ± 1,2	11,7 ± 2,2	7,6 ± 1,1	56 ± 6
	6	16,0 ± 1,3	13,9 ± 4,3	8,0 ± 0,5	73 ± 2
	8	15,0 ± 0,9	11,9 ± 2,9	9,0 ± 0,3	102 ± 5
	10	33,5 ± 3,7	6,9 ± 1,5	9,4 ± 0,7	115 ± 8
	12	19,1 ± 6,7	10,1 ± 1,9	9,5 ± 0,6	143 ± 19
	14	12,7 ± 2,5	12,3 ± 2,3	10,0 ± 0,8	166 ± 16

(Quantités relevées dans les deux poumons)

1/ Taux des lipides.

Il augmente dans les poumons contenant des cellules spumeuses. Ainsi GLOSTER, HEATH, HASLETON et HARRIS [11] obtiennent 309,2 mg de lipides dans les poumons de rats ayant reçu de la chlorphentermine au lieu de 69,6 mg sur des poumons normaux. KARABELNIK et ZBINDEN [23] obtiennent des taux différents selon les produits ayant provoqué l'apparition des cellules spumeuses : 4,6 % avec la chlorphentermine, 6 % avec le RMI 10393 et 3,1 % avec la chloramitriptyline, contre 2,9 % sur des poumons de contrôle.

2/ Composition des lipides.

Les résultats obtenus par MAGNUSSON G. et MAGNUSSON O. [30] lors de l'administration de cloforex sur des rats, sont consignés dans le tableau n°3.

GLOSTER, HEATH, HASLETON et HARRIS [11] quant à eux, obtiennent les résultats suivants (exprimés en mg de lipides dans les deux poumons) après administration de chlorphentermine :

	Rats non traités	Rats ayant reçu de la chlorphentermine
Esters du cholestérol	1,3 ± 0,3	2,4 ± 0,5
Cholestérol	7,1 ± 1,0	15,8 ± 3,5
Acides gras libres	0,4 ± 0,1	1,1 ± 0,3
Triglycérides	19,7 ± 9,3	6,3 ± 3,2
Phospholipides	41,1 ± 8,4	283,7 ± 62,5
Lipides totaux	69,6 ± 18,1	309,2 ± 66,9

Tableau n° 4.

L'augmentation du taux de lipides pulmonaires est donc due, pour l'essentiel, à une forte augmentation des phospholipides, qui sont, même dans un poumon normal, le principal constituant des lipides. Parmi les autres catégories de lipides, les acides gras libres et le cholestérol sont en augmentation, mais dans une moindre proportion. Le taux de triglycérides quant à lui diminue. Ces observations confirment celles de la microscopie optique et électronique qui soulignent le rôle des phospholipides.

3/ Composition des phospholipides.

Résultats de KARABELNIK et ZBINDEN [23] : cf. tableau n°5.

Résultats de GLOSTER, HEATH, HASLETON et HARRIS [11] par chromatographie en couche mince :

□ : rats témoins ;

▨ : rats ayant reçu 50 doses de 50 mg/kg de chlorphentermine.

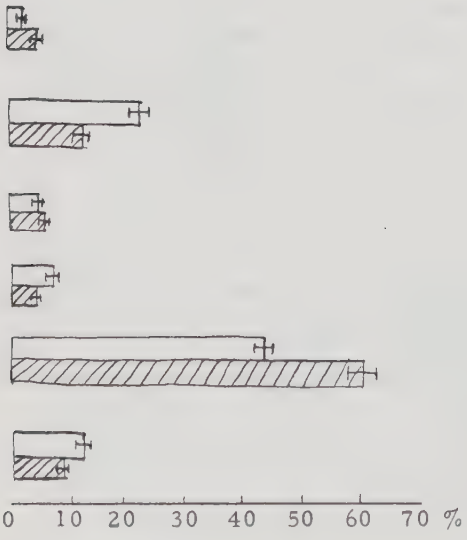


Tableau n° 5 :

Durée du traitement : 14 jours	Poumons de rats traités par : Chlorphentermine 80 mg/kg		RMI 10393 60 mg/kg		1-Chloromitriptyline 60 mg/kg		Poumons de rats témoins	
	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g
Sphingomyéline	5,7 ± 0,3	62 ± 3	4,8 ± 0,2	77 ± 3	6,8 ± 0,3	50 ± 2	10,0 ± 0,7	57 ± 4
Phospatidyl inositol	4,0 ± 0,3	44 ± 3	3,4 ± 0,3	54 ± 5	4,0 ± 0,3	29 ± 2	4,2 ± 0,5	24 ± 2
Phosphatidyl sérine	2,5 ± 0,5	27 ± 5	1,8 ± 0,4	29 ± 6	4,6 ± 0,3	34 ± 2	7,7 ± 0,4	44 ± 2
Lécithine	57,0 ± 1,6	629 ± 18	65,4 ± 1,7	1052 ± 27	49,3 ± 1,1	362 ± 8	43,9 ± 1,2	250 ± 7
Phosphatidyl éthanolamine	10,4 ± 0,5	115 ± 6	10,4 ± 0,3	168 ± 5	16,2 ± 0,4	119 ± 3	20,9 ± 0,9	119 ± 5
Phosphatidyl glycérol	4,0 ± 0,5	44 ± 5	3,4 ± 0,2	54 ± 4	2,2 ± 0	16 ± 0	1,9 ± 0,5	11 ± 3
Acide phosphatidique	1,5 ± 0,5	16 ± 6	1,4 ± 0,1	23 ± 2	2,0 ± 0,3	15 ± 2	0	0
Cardiolipine	0	0	0	0	0,8 ± 0	6 ± 0	1,2 ± 0,2	7 ± 1
Phospholipides totaux	100	1096 ± 16	100	1608 ± 25	100	734 ± 15	100	570 ± 17

KARABELNIK et ZBINDEN [23] ont mesuré la composition des phospholipides des cellules spumeuses :

Tableau n° 6 :

	Cellules spumeuses obtenues par :		
	Chlorphen-termine (%)	RMI 10393 (%)	1-Chlorrami-triptyline (%)
Sphingomyéline	4,8	4,2	4,6
Phosphatidyl inositol	3,0	2,9	3,5
Phosphatidyl sérine	1,6	1,8	1,8
Lécithine	68,4	68,8	63,6
Phosphatidyl éthanolamine	4,8	3,8	5,4
Phosphatidyl glycérol	4,1	5,0	4,3
Acide phosphatidique	1,2	1,4	2,9
Cardiolipine	0	0	0

Ces résultats montrent une augmentation des phospholipides pulmonaires lors de l'apparition des cellules spumeuses. Cette augmentation est variable selon les produits administrés. Parmi les phospholipides, la lécithine, qui est le plus abondant, est présente en plus forte proportion encore lors d'histiocytose.
Le taux de phosphatidyl glycérol est aussi en augmentation. Il apparaît de l'acide phosphatidique qui n'existe pas dans le tissu pulmonaire normal. La proportion des autres classes de lipides est en diminution par rapport aux phospholipides et, selon les cas, en diminution ou en légère augmentation en valeur absolue.

La lécithine est aussi le constituant essentiel des phospholipides des cellules spumeuses. La composition de ces phospholipides varie peu quel que soit le produit responsable.

GLOSTER, HEATH, HASLETON et HARRIS [11] ont également mesuré la composition des acides gras de la lécithine :

Tableau n° 7 :

	Rats témoins (%)	Rats ayant reçu de la chlorphentermine (%)
Acide myristique	1,5 ± 0,2	3,3 ± 0,5
" palmitique	68,0 ± 3,3	80,0 ± 3,0
" palmitoléïque	6,4 ± 0,9	5,9 ± 0,9
" stéarique	5,3 ± 0,9	1,8 ± 0,3
" oléique	10,1 ± 1,0	3,9 ± 1,0
" linoléïque	5,4 ± 1,6	3,4 ± 1,0
" arachidonique	3,1 ± 0,5	1,8 ± 0,7
Total acides saturés	74,8	85,1

Ainsi, les acides gras saturés entrent pour la plus grande part dans la composition de la lécithine, même dans le tissu pulmonaire normal. Cette proportion est encore accrue lors de l'existence de cellules spumeuses, ceci étant dû à l'augmentation du taux d'acide palmitique.

b. Dosage des lipides sériques.

Il a été réalisé par MAGNUSSON G. et MAGNUSSON O. [30], après administration de cloforex : cf. tableau n° 8.

Il n'existe donc pas, dans le sérum, d'augmentation significative du taux des acides gras ni de celui des phospholipides. Le taux de cholestérol est accru tandis que le taux de triglycérides est diminué lors de l'administration de cloforex.

Tableau n° 8 :

	Durée de l'expérience (en jours)	Acides gras libres (µ Eq/ml)	Triglycérides (µ moles/ml)	Cholestérol (mg/100 ml)	Phospholipides (mg/100 ml)
Rats témoins	0	0,48 ± 0,14	-	70 ± 7	104 ± 17
	14	0,27 ± 0,06	1,92 ± 0,59	61 ± 7	146 ± 15
Rats ayant reçu du cloforex (75 mg/kg)	2	0,50 ± 0,11	0,53 ± 0,11	60 ± 9	165 ± 16
	4	0,37 ± 0,08	0,57 ± 0,11	81 ± 10	131 ± 25
	6	0,42 ± 0,09	-	77 ± 4	124 ± 19
	8	0,34 ± 0,09	0,60 ± 0,31	84 ± 13	152 ± 12
	10	0,61 ± 0,09	0,54 ± 0,10	101 ± 15	137 ± 29
	12	0,26 ± 0,04	1,33 ± 0,43	86 ± 9	151 ± 14
	14	0,35 ± 0,08	1,50 ± 1,14	103 ± 13	167 ± 18

2° - Dosage des acides nucléiques et des polyamines pulmonaires.

Les travaux de KACEW et NARBAITZ [20] et de KACEW, NARBAITZ et DUBAS [21] montrent une stimulation de la synthèse des acides nucléiques pulmonaires lors de l'administration de chlorphentermine à des rats adultes [20] et nouveau-nés [21].

L'intensité de la synthèse d'ADN est mesurée par l'incorporation de thymidine dans celui-ci. Chez des rats adultes, ayant reçu 60 mg/kg de chlorphentermine pendant un ou trois jours, aucune différence significatives n'est notée. Après cinq jours de traitement, l'incorporation de thymidine est augmentée de 46 % . L'augmentation maximale de l'incorporation de thymidine dans l'ADN (182 %) est atteinte après une semaine de traitement. Au contraire, lors de l'administration de phentermine, l'incorporation de thymidine dans l'ADN pulmonaire décroit. Chez le rat nouveau-né, l'incorporation de thymidine dans l'ADN est supérieure de 74 % aux valeurs témoin avec une dose de chlorphentermine de 20 mg/kg/jour, de 100 % à la dose de 40 mg/kg/jour et de 115 % à la dose de 60 mg/kg/jour, après une semaine de traitement. L'incorporation de thymidine dans l'ADN augmente donc avec la dose administrée. Elle augmente même lors de l'administration de 20 mg/kg/jour de chlorphentermine, dose qui ne provoque aucune anomalie morphologique.

La synthèse d'ARN pulmonaire est mesurée par l'incorporation d'acide orotique marqué en ^{14}[C]. Après 24 heures d'administration de chlorphentermine chez le rat adulte, l'incorporation d'acide orotique est augmentée de 58 %. Après 3 jours, elle est augmentée de 72 %; au bout de 5 jours, elle tombe à 70 % de la valeur témoin. Après 7jours elle revient à la normale.

L'incorporation de l'acide orotique diminue lors de l'administration de

phentermine. La légère augmentation du réticulum endoplasmique granuleux et des ribosomes libres des pneumocytes de type II pourrait expliquer la stimulation de la synthèse d'ARN après 1 et 3 jours de traitement.

La concentration d'ARN pulmonaire est peu modifiée par la chlorphentermine. La concentration d'ADN, augmentée après 1, 3 ou 5 jours de traitement, revient à la normale au bout de 7 jours ; le taux de protéines dans le poumon est augmenté après 3, 5 ou 7 jours de traitement, le taux maximal étant de 178 % des valeurs témoin après 5 jours.

Dans divers tissus, lors d'une prolifération cellulaire, la stimulation de la synthèse d'acides nucléiques est associée à une augmentation de la quantité des polyamines, c'est le cas ici. 24 heures après le début du traitement, le taux de putrescine pulmonaire s'élève à 168 % de la valeur témoin, celui de spermidine à 255 % et celui de spermine à 169 %. De même, les taux de putrescine pulmonaire sont augmentés après 3 et 5 jours de traitement, les taux de spermine après 3, 5 et 7 jours et ceux de spermidine après une semaine. La phentermine ne provoque, au contraire, aucune variation dans les taux de polyamines.

Le taux d'AMP cyclique pulmonaire est normal après 24 heures, mais représente 183 % des valeurs de contrôle après 3 jours d'administration de chlorphentermine. Ce taux diminue ensuite mais reste supérieur à la normale.

L'administration de chlorphentermine provoque donc une augmentation de la synthèse d'acides nucléiques, qui est associée et vraisemblablement provoquée par la formation d'AMP cyclique et de polyamines. L'augmentation de la synthèse d'ADN se retrouve aussi lors d'hyperplasie des pneumocytes granuleux sans histiocytose, lors d'administration d'hydroxytoluène, de paraquat ou d'exposition au cadmium. Elle pour-

rait donc être due, soit à l'hyperplasie des pneumocytes granuleux constatée en association avec l'histiocytose, soit à la prolifération cellulaire dans son ensemble.

3°- Activité des enzymes lysosomales.

Comme les inclusions des cellules spumeuses dérivent de lysosomes, l'activité des enzymes lysosomales de ces cellules a été étudiée (REASOR, TRUSH & WALKER) [31].
Après administration de chlorphentermine à des rats, les activités pour une cellule de la phosphatase acide, de la β-galactosidase et de la β-N-acétyl-glucosaminidase sont fortement augmentées. Mais, en examinant les résultats en termes d'activité spécifique (par milligramme de protéines cellulaires), seule l'activité de la β-N-acétyl-glucosaminidase est augmentée de façon significative. Ceci porte à penser que pour la phosphatase acide et la β-galactosidase, l'augmentation de l'activité pourrait être due à l'augmentation de la taille des cellules, tandis que pour la β-N-acétyl-glucosaminidase, elle serait due à une autre conséquence du traitement. (cf. tableau n° 9).

Les latences de la phosphatase acide et de la β-N-acétyl-glucosaminidase ont été mesurées, dans une fraction cellulaire contenant des lysosomes. Après 15 minutes d'incubation, il y a une augmentation de 116 % de la libération de phosphatase acide de cette fraction cellulaire des macrophages alvéolaires des rats non traités. Cette augmentation est seulement de 41 % chez les rats traités ; ceci indique que la libération de phosphatase acide est inhibée chez les rats traités.

La libération initiale de β-N-acétyl-glucosaminidase est plus grande (65 % chez les rats traités au lieu de 29 % chez les témoins), ce qui indique une augmentation de la fragilité lysosomale.

Tableau n° 9 : Activités enzymatiques.

	Macrophages	Phosphatase acide	β-galactosidase	β-N-acétyl glucosaminidase
Nanomoles / 10^7 cellules/minute	témoins	125,6 ± 22,7	43,8 ± 3,9	75,5 ± 8,3
	traités	355,0 ± 37,3	158,4 ± 18,3	519,1 ± 79,6
Nanomoles/mg/ protéine/minute	témoins	92,1 ± 15,3	31,7 ± 2,0	53,8 ± 2,2
	traités	86,6 ± 15,8	39,7 ± 3,4	130,1 ± 15;6

Tableau n° 10 : Latences (pourcentage de l'activité totale libérée)

Macrophages	Temps d'incubation (minutes)	Phosphatase acide	β-N-acétyl glucosaminidase
Témoins	0	6,9 ± 1,0	29,0 ± 3,2
	15	14,9 ± 1,2	43,1 ± 3,4
Traités	0	8,0 ± 0,6	65,4 ± 7,2
	15	11,3 ± 1,1	75,4 ± 5,9

L'augmentation de la libération de β-N-acétyl-glucosaminidase est moins forte chez les sujets traités que chez les témoins, mais le pourcentage d'activité libérée après 15 minutes reste plus fort chez les rats traités (75 % au lieu de 43 %) (cf. tableau n° 10).

Les propriétés lysosomales sont donc modifiées par la chlorphentermine.

4°- Augmentation de la chimioluminescence.

La génération d'une chimioluminescence (émission photonique) est une caractéristique des cellules phagocytaires montrant une activation de leur métabolisme oxydatif. Cette chimioluminescence provient de la libération de formes réactives d'oxygène comprenant l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyl et l'oxygène atomique. Ces formes réactives d'oxygène jouent un rôle important dans l'activité bactéricide de ces cellules.

La chimioluminescence des macrophages alvéolaires a été mesurée par TRUSH, MAC NULTY et REASOR [35], après addition de zymosine sous forme opsonisée ou non opsonisée. La chimioluminescence des cellules spumeuses dues à l'administration de chlorphentermine est différente de celle des macrophages normaux après addition de zymosine non opsonisée. La chimioluminescence maximale est plus forte et survient plus tard, environ 15 minutes après les macrophages normaux. Avec la zymosine opsonisée, le maximum est encore plus élevé pour les cellules spumeuses et survient au bout d'un temps plus proche de celui qui existe pour les macrophages normaux. Au contraire, l'opsonisation de la zymosine n'a aucun effet sur la chimioluminescence des macrophages alvéolaires normaux.

Les auteurs ont aussi mesuré la chimioluminescence des poly-

nucléaires sanguins en présence de zymosine opsonisée. Elle est augmentée chez les rats ayant reçu de la chlorphentermine, le temps au bout duquel la réponse maximale est atteinte étant peu changé.

La chimioluminescence est associée à la formation d'oxygène réactif et à l'interaction de certains de ces types d'oxygène réactif avec la zymosine, selon un processus très complexe et encore mal connu. Les modifications de la chimioluminescence correspondent à des modifications dans la genèse ou l'utilisation de ces types d'oxygène réactif. L'influence de ces modifications sur la fonction de ces macrophages reste inconnue.

III. HYPOTHESES PATHOGENIQUES

Le mécanisme précis de la formation des cellules spumeuses est mal connu. Cependant, plusieurs hypothèses ont été formulées concernant d'une part l'origine des cellules spumeuses, d'autre part l'explication de l'accumulation des lipides.

1°- Origine des cellules spumeuses.

Tous les auteurs considèrent les cellules spumeuses comme des macrophages chargés de lipides. Toutefois, plusieurs hypothèses existent quant à leur origine qui peut être soit pulmonaire, soit extrapulmonaire.

a. Origine extrapulmonaire.

Les cellules spumeuses seraient originaires de la moëlle osseuse et transportées dans le sang sous forme de monocytes. Cette thèse est en accord avec les travaux de FLODH et MAGNUSSON [8] qui observent de 3 à 5 % de monocytes dans la formule leucocytaire chez les rats

ayant reçu du cloforex, et 1 % chez les rats non traités.
Ces monocytes ont un aspect vacuolaire faisant penser à la présence de gouttelettes lipidiques. Les monocytes sanguins seraient mobilisés en présence d'un excès de lipides sériques et les monocytes chargés de lipides, en arrivant aux poumons, migreraient des vaisseaux sanguins aux alvéoles, les poumons étant une voie habituelle de l'excrétion des lipides. Il est possible aussi que les macrophages alvéolaires dérivent des monocytes sanguins, se chargeant plus tard de lipides par contact avec les capillaires sanguins.

b. Origine pulmonaire.

Les travaux de VIJEYARATNAM et CORRIN [37] montrent une augmentation des mitoses dans les cellules alvéolaires lors de l'administration d'iprindole. Ceux de KACEW et NARBAITZ [20, 21] prouvent une stimulation de la synthèse d'acides nucléiques lors de l'administration de chlorphentermine. Il existe donc une multiplication de cellules pulmonaires.

L'une des hypothèses formulées est que les cellules spumeuses dériveraient des pneumocytes. En effet, plusieurs auteurs ont constaté une hyperplasie des pneumocytes granuleux associée à la prolifération des cellules spumeuses et KACEW et NARBAITZ [20] ont observé sur certaines cellules spumeuses des structures comparables aux complexes de jonction des pneumocytes granuleux. Cependant, il semble peu probable que cette hypothèse soit vraie car il existe de grandes différences de structure entre pneumocytes et macrophages, et aucune forme intermédiaire n'a pu être observée.

Selon VIJEYARATNAM et CORRIN [37], les cellules spumeuses sont issues des cellules interstitielles de la paroi alvéolaire. Ces au-

teurs ont en effet constaté une prolifération de ces cellules suivie par l'apparition dans l'alvéole de formes intermédiaires entre cellules interstitielles et macrophages spumeux. Cette hypothèse n'exclut pas celle de l'origine extrapulmonaire , à partir de la moëlle osseuse et des monocytes sanguins : les cellules interstitielles pourraient elles-mêmes dériver des monocytes sanguins, se multiplier et se transformer en cellules spumeuses. Il peut exister aussi une multiplication des macrophages préexistants.

2°- Accumulation des lipides dans les cellules spumeuses.

a. Destruction du tissu pulmonaire.

La destruction du tissu pulmonaire, due à des causes diverses, conduit à la libération de lipides, et notamment de phospholipides, qui sont alors phagocytés par les macrophages alvéolaires.
Cette destruction du tissu pulmonaire serait due aux divers produits administrés ou à d'autres causes dans les cas d'histiocytose "spontanée" [41].

b. Perturbation du métabolisme lipidique.

Plusieurs des produits provoquant l'apparition de cellules spumeuses sont des hypocholestérolémiants. Le cloforex exerce une action lipolytique probablement due à des propriétés sympathomimétiques. Enfin, le poumon est une importante voie d'excrétion des lipides.

Selon FLODH, MAGNUSSON et MAGNUSSON [9], l'accumulation des cellules spumeuses est donc une tentative de maintien d'un équilibre dans le métabolisme lipidique du corps. Cependant, l'absence de cellules spumeuses dans les poumons de rats traités avec des hypocholestérolémiants clofibrate et 1-benzylimidazole et avec l'hypolipidémiant W 1372 font penser que l'histiocytose n'est pas le résultat

d'une simple hypocholestérolémie ou hypolipidémie. De même, l'absence de cellules spumeuses lors de traitement par le sympathomimétique isoprotérénol et le parasympathomimétique néostigmine font penser que l'histiocytose n'est pas due à une perturbation du système nerveux autonome (HRUBAN, SLESERS, ASCHENBRENNER) [17].

c. Interaction entre médicaments et phospholipides.

Une interaction entre médicaments et phospholipides est l'hypothèse retenue aujourd'hui par les auteurs [6, 11, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 35]. En effet, les méthodes de cytochimie ont montré que les lipides présents dans les cellules spumeuses sont surtout des phospholipides [22, 30]. Une périodicité de 45 Å, caractéristique des micelles de phospholipides en phase aqueuse, a été mise en évidence dans les inclusions des cellules spumeuses et d'autres cellules, et dans la substance intra-alvéolaire [25]. L'analyse du contenu lipidique du poumon a montré une accumulation de phospholipides [11, 23, 30]. L'existence de cellules spumeuses et d'inclusions dans d'autres organes montre l'existence d'une phospholipidose généralisée [26].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'accumulation des phospholipidoses :

- une augmentation de la synthèse de phospholipides excédant les capacités de dégradation des enzymes ;
- une inhibition des phospholipases : un mécanisme comparable existe dans des lipidoses humaines héréditaires comme les maladies de Niemann-Pick ou Tay-Sachs ;
- une inhibition de la dégradation des phospholipides due à une modification du substrat, c'est-à-dire des molécules de phospholipides : dans ce cas, des enzymes intactes seraient incapables de dégrader un substrat anormal.

Cette dernière hypothèse est considérée comme la plus probable par la plupart des auteurs. En effet, une interaction entre la chlorphentermine et la phosphatidylcholine a été montrée par résonnance magnétique nucléaire (NMR) (SEYDEL et WASSERMANN) [32]. La phentermine qui ne provoque pas d'histiocytose n'a qu'une faible interaction avec la phosphatidylcholine. Il n'existe pas non plus d'interaction entre chlorphentermine et phospholipase.

Il existe donc une liaison entre la chlorphentermine et les phospholipides. Le caractère amphiphile commun à la chlorphentermine et aux autres produits provoquant l'apparition de cellules spumeuses peut expliquer cette liaison.

En effet, l'interaction entre les deux molécules peut être due à une attraction électrostatique entre le phosphate chargé négativement des phospholipides et le nitrogène chargé positivement de la chaîne des molécules amphiphiles. Dans le cas d'une chaîne chargée négativement, aucune attraction électrostatique avec le phosphate ne peut se produire. Aucun composé possédant une chaîne anionique n'a en effet été signalé comme induisant l'apparition de cellules spumeuses.

Dans la seconde phase de l'interaction, l'association hydrophobe peut causer une association du noyau aromatique de la molécule amphiphile avec la partie hydrophobe de la molécule de phospholipide (ou de la micelle de phospholipide). La tendance à former une association de cette sorte est plus importante lors d'une augmentation du caractère hydrophobe du noyau aromatique. Un simple phényl semble insuffisant. Une liaison ne survient que si le caractère hydrophobe est augmenté par un substituant convenable comme cela se produit avec la chlorphentermine qui possède un atome de chlore en plus par rapport à la phentermine. Un noyau polycyclique aromatique ou un anneau partiellement

saturé serait également assez hydrophobe pour que la liaison se produise, mais dans ce cas un substituant convenable augmenterait aussi la stabilité de la liaison. D'après le mode d'interaction entre une molécule de phospholipide et un composé amphiphile, c'est-à-dire électrostatique-hydrophobe, la liaison est réversible. Cependant, la constante de dissociation peut être faible.

Ce mode d'interaction,déduit de la mise en évidence in vitro, peut être applicable aux conditions intracellulaires. Ainsi les composés amphiphiles, qui peuvent tous traverser la membrane cellulaire, seraient liés aux phospholipides et les modifieraient de sorte que les phospholipases ne pourraient plus agir sur eux. Or, la dégradation des phospholipides a lieu dans les lysosomes qui possèdent les enzymes nécessaires. Comme le complexe phospholipide-médicament ne pourrait plus être métabolisé, il s'accumulerait dans les lysosomes. Les phospholipides s'accumulent spontanément en formant des structures lamellaires ou tubulaires. Ces structures existent bien dans les lysosomes lors d'histiocytose. Les structures lamellaires et tubulaires peuvent se transformer l'une en l'autre lors de modifications mineures de l'environnement (pH, concentration en calcium en bicarbonates) (LÜLLMANN, LÜLLMANN-RAUCH, WASSERMANN) [26].

Le poumon serait l'organe le plus touché car les composés amphiphiles s'y concentrent plus que dans les autres tissus. Ceci est vraisemblablement lié au fait que le poumon, même à l'état normal, est un tissu riche en phospholipides. Toutes les cellules des alvéoles sont atteintes. Le macrophage serait le plus atteint car il phagocyte la substance intra-alvéolaire riche en phospholipides.

Ce mécanisme peut expliquer l'histiocytose d'origine médicamenteuse. Il reste à expliquer l'histiocytose lors d'une étiologie différente.

CONCLUSION

L'histiocytose pulmonaire est une affection bien connue sur le plan morphologique. Les méthodes de cytochimie et de microscopie électronique permettent également de connaître les caractéristiques biochimiques des cellules spumeuses. L'étiologie est très diverse. Les cellules spumeuses peuvent apparaître spontanément chez le vieux rat, ou expérimentalement, sous l'effet de modifications du régime alimentaire, de l'inhalation de particules ou de l'administration de produits à propriétés amphiphiles. La plupart des travaux ont été effectués sur l'histiocytose due à des médicaments et ont permis de formuler des hypothèses sur la pathogénie de la lésion, qui est probablement une expression d'une phospholipidose générale.

L'histiocytose présente un intérêt toxicologique, les produits qui la provoquent étant utilisés en thérapeutique. En fait, les doses provoquant l'apparition des cellules spumeuses sont supérieures à celles utilisées en thérapeutique et aucun cas n'a été signalé lors d'usage thérapeutique. Cependant, un dilatateur coronaire, le 4-4-diéthylamino éthoxy hexastrol, provoque une phospholipidose chez l'homme.

-:-:-:-:-

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur

Professeur CABANIE

Vu : Le Directeur de l'Ecol Vétérinaire

Professeur R. LAUTIE

Vu : Le Président de la Thèse

Professeur FABRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 17.02.1982
L'Administrateur Provisoire de
l'Université Paul Sabatier

Professeur D. BANCEL

BIBLIOGRAPHIE

[1] BEAVER (D. L.), ASHBURN (L. L.), MAC DANIEL (E. G.) & BROWN (N. P.) - Lipid deposits in the lungs of germ-free animals. Arch. Path. 1963, 76, 565-570.

[2] BENIRSCHK (K.), GARNER (F. M.) & JONES (T. C.) - Pathology of laboratory animals. Springer Ed., New-York, Heidelberg, Berlin, vol I, 1978.

[3] BERGMAN (F.) & VAN DER LINDEN (W.) - Reaction of the mongolian gerbil to a cholesterol cholic acid containing galls tone induced diet. Acta Path. Microbiol. Scand. 1971, A 76, 476-486.

[4] CABANNE - BONENFANT - Anatomie pathologique. Les Presses de l'Université Laval-Québec, Maloine S.A. Ed., Paris 1980.

[5] CORRIN (B.) & KING (E.) - Experimental endogenous lipid pneumonia and silicosis. J. Path. 1969, 97, 325-330.

[6] DRENCKHAHN (D.), KLEINE (L.) & LÜLLMANN-RAUCH (R.) Lysosomal alterations in cultured macrophages exposed to anorexigenic and psychotropic drugs. Lab. Invest., 1976, 35, 116-123.

[7] FLODH (H.) & MAGNUSSON (G.) - Genesis of foam cells : study in rat after administration of cloforex. Virchows Archiv. Path. Anat. Abt. 1973, B 12, 360-366.

[8] FLODH (H.) & MAGNUSSON (G.) - Genesis of foam cells. Study in rat after administration of intralipid. Acta Path. Microbiol. Scand. 1973, section A 81, 651-656.

[9] FLODH (H.), MAGNUSSON (G.) & MAGNUSSON (O.) - Pulmonary foam cells in rats of different age. Zeitschrift für versuch-

tierkunde 1974, 415, 299-312.

[10] FRANKEN (G.), LÜLLMANN (H.) & SIEGFRIEDT (A.) - The occurence of huge cells in pulmonary alveoli of rats treated by an anorexic drug. Arzneimittel Forschung 1970, 20, 417-419.

[11] GLOSTER (J.), HEATH (D.), HASLETON (P.) & HARRIS (P.)- Effect of chlorphentermine on the lipids of rat lung. Thorax 1976, 31, 5, 558-564.

[12] GORDON (S.) - Macrophage neutral proteinases and defense of the lung. Fed. Proceed 1977, 36, 13, 2707-2711.

[13] GRAY (J.E.), WEAVER (R.N.), STERN (K.F.) & PHILLIPS (W.A.) - Foam cells response in the lung and lymphatic tissues during long term high level treatment with erythromycin Toxic and applied pharmacol. 1978, 45, 701-711.

[14] GROSS (P.), BROWN (J.H.V.) & HATCH (T.F.) - Experimental endogenous lipid pneumonia. Am. J. Path. 1952, 28, 211-219.

[15] HEPPLESTON (A.G.), FLETCHER (K.) & WYATT (I.) - Changes in the composition of lung lipids and the "turnover" of dipalmitoyl lecithin in experimental alveolar lipoproteinosis induced by inhaled quartz. Br. J. Exp. Path. 1974, 55, 384-395.

[16] HRUBAN (Z.), MOCHIZUKI (Y.), ESTERLY (J.R.) & WONG (T.W.) - Some effects of hypocholesterolemic and related agents. Fed. Proc. 1970, 29, 2.

[17] HRUBAN (Z.), SLESERS (A.) & ASCHENBRENNER (I.) - Pulmonary intraalveolar histiocytosis induced by drugs. Toxicol. and applied pharmacol. 1973, 1, 72-85.

[18] INNES (J.R.M.), MAC ADAMS (A.J.) & YEVICH (P.) - Pulmonary disease in rats. Amer. J. Pathol. 1956, 32, 141-159.

[19] JEFFERY (P.K.) & REID (L.) - New observations of rat airway epithelium : a quantitative and electron microscopic study. J. Anat. 1975, 120, 2, 295-320.

[20] KACEW (S.) & NARBAITZ (R.) - A comparative ultrastructural and biochemical study between the effects of chlorphentermine and phentermine on rat lung. Exp. Mol. Path. 1977, 27, 106-120.

[21] KACEW (S.), NARBAITZ (R.) & DUBAS Biochemical and morphologic investigation of the influence of chlorphentermine and subsequent withdrawal on newborn rat lung. Toxicol. and applied pharmacol. 1979, 47, 2, 185-191.

[22] KARABELNIK (O.), ZBINDEN (G.) & BAUMGARTNER (E.) - Drug induced foam cells reactions in rats. I : Histopathologic and cytochemical observations after treatment with chlorphentermine, RMI 10393 and R O4-4318. Toxicol and applied pharmacol. 1974, 27, 395-407.

[23] KARABELNIK (O.) & ZBINDEN (G.) - Drug induced foam cells reactions in rats. II : Chemical analysis of lipids stored in lungs and foam cells after treatment with chlorphentermine and 1-chloramitriptyline. Z (Hoppe-Seyler's) Physiol. Chem. 1975, 356,7, 1151-1160.

[24] KIKKAWA (Y.) & SUZUKI (K.) - Alterations of cellular and acellular alveolar and bronchiolar walls produced by hypocholesterolemic drug AY 9944. Lab. Invest. 1972, 26, 441-447.

[25] LÜLLMANN (H.) LÜLLMANN-RAUCH (R.) & REIL (G.H.) - A comparative ultrastructural study of the effects of chlorphentermine and triparanol in rat lung and adrenal gland. Virchows Archiv. Path. Anat. Abt. 1973, B 12, 91-103.

[26] LÜLLMANN (H.), LÜLLMANN-RAUCH (R.) & WASSERMANN Drug induced phospholipidosis. Germ. Med. 1973, 3, 128-135.

[27] LÜLLMANN-RAUCH (R.), REIL (G.H.), ROSSEN (E.) &

SEILER (K. U.) - The ultrastructur of rat lung changes induced by an anorexic drug (chlorphentermine). Virchows Arch. Path. Anat. Abt. 1972, B 11, 167-181.

[28] LÜLLMANN-RAUCH (R.) - Chlorphentermine induced ultrastructural alterations in fœtal tissues. Virchows Archiv. Path. Anat. Abt. 1973, B 12, 295-302.

[29] LÜLLMANN-RAUCH (R.) & REIL (G. H.) - Chlorphentermine induced lipidosis like ultrastructural alterations in lungs and adrenal glands of several species. Toxicol and applied pharmacol. 1974, 30, 408-421.

[30] MAGNUSSON (G.) & MAGNUSSON (O.) - Cloforex induced pulmonary changes in rats. Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol. 1972, 146, 79-88.

[31] REASOR, TRUSH & WALKER - Changes in lysosomal properties of alveolar macrophages of rats treated with chlorphentermine. Toxicol. and applied pharmacol. 1978, 46, 1, 261-264.

[32] SEYDEL (J. K.) & WASSERMANN (O.) - NMR studies on the molecular basis of drug induced phospholipidosis. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv. Pharmakol. 1973, 279, 207-210.

[33] SHIKATA (T.), KANETAKA (T.), ENDO (Y.) & NAGASHIMA (K.) - Drug induced generalized phospholipidosis. Acta Path. Jap. 1972, 22, 517-531.

[34] SMITH, HEATH, HASLETON - Effects of prolonged administration of chlorphentermine of the rat lung. Path. Eur. 1974, 9, 273-287.

[35] TRUSH (M. A.), MAC NULTY (M. J.) & REASOR (M. J.) - Enhanced chemiluminescence of phagocytic cells from rats treated with chlorphentermine. Toxicology letters 1979, 3, 185-190.

[36] VIJEYARATNAM (G.S.) & CORRIN (B.) - Pulmonary histiocytosis simulating desquamative interstitial pneumonia in rats receiving oral iprindole. J. Path. 1972, 108, 105-113.

[37] VIJEYARATNAM (G.S.) & CORRIN (B.) - Origin of the pulmonary alveolar macrophages studied in the iprindole treated rat. J. Path. 1972, 108, 115-118.

[38] VIJEYARATNAM (G.S.) & CORRIN (B.) - Pulmonary alveolar proteinosis developing from desquamative pneumonia in long term toxicity studies of iprindole on the rats. Virchows Archiv. Path. Anat. Abt. 1973, A 358, 1-10.

[39] WEIBEL (E.R.) - Morphological basis of alveolar capillary gas exchange. Physiol. Rev. 1973, 53, 419-495.

[40] WITSCHI (H.) - Proliferation of type II alveolar cells : a review of common responses in toxic lung injury. Toxicology 1976, 5, 267-277.

[41] YANG (Y.H.), YANG (C.Y.) & GRICE (H.C.) - Multifocal histiocytosis in the lung of rats. J. Path. Bacteriol. 1966, 92, 559-561.

-:-:-:-:-